

ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ОРГАНИЗАЦИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 24-35.

THE IMPORTANCE OF GLUCOCORTICOIDS IN ORGANIZING THE BODY'S STRESS REACTION

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):24-35.

Резюме.

В формировании стресс-реакции важное значение имеют глюкокортикоидные гормоны, оказывающие повреждающее действие в избыточных количествах и адаптивное в малых и умеренных. В соответствии с этим поставлена цель – проанализировать значение глюкокортикоидов в организации реакции организма на стресс, для чего изучить, с одной стороны, изменение глюкокортикоидной функции при действии экстремальных раздражителей, с другой – влияние введения экзогенных аналогов указанных гормонов на параметры стресс-реакции. Установлено, что стресс изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях: биосинтеза и секреции гормонов надпочечниками, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции. Введение глюкокортикоидов в физиологических дозах оказывает стресс-протекторный эффект (ограничивает изменение концентрации адренокортикотропного гормона, кортизола и инсулина в крови, прирост содержания продуктов перекисного окисления липидов, лимитирует гиперкоагуляцию, улучшает неврологический статус и функцию сердечно-сосудистой системы, минимизирует апоптотические изменения в клетках, снижает выраженность симптомов стресса у пациентов и уменьшает смертность экспериментальных животных) за счет влияния на содержание тормозных нейромедиаторов (γ -аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные пептиды), уровень белков теплового шока, интенсивность перекисного окисления липидов, состояние системы протеиназы/ингибиторы, энергетическое обеспечение клеток.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, стресс-реакция, механизмы.

Abstract.

The glucocorticoid hormones producing a damaging effect in excessive quantity and an adaptive one in small and moderate doses are important in the formation of stress reaction. The research purpose is to analyze the role of glucocorticoids in organizing the body's response to stress, and for achieving it, on the one hand, to study the change in glucocorticoid function under the influence of extreme stressors, on the other hand, to study the effect of the introduction of exogenous analogues of the indicated glucocorticoids on the stress reaction parameters. It has been found out that stress changes the glucocorticoids function at all levels: biosynthesis and hormones secretion by the adrenal glands, their transport, interaction with the receptors in target organs, biological action, metabolism and excretion. The introduction of glucocorticoids in physiological doses exerts a stress-protective influence (glucocorticoids restrict the change of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and insulin concentration in the blood, and the increase of lipid peroxidation products level, limit hypercoagulation, improve the neurological status and the cardiovascular system function, minimize apoptotic changes in cells, reduce the intensity of stress symptoms in patients and decrease the mortality rate in experimental animals) due to the effect on the content of inhibitory neurotransmitters (γ -aminobutyric acid, dopamine, serotonin, glycine, opioid peptides), the level of heat shock proteins, the intensity of lipid peroxidation, the state of the proteinase / inhibitors system, the energy supply of the cells.

Key words: glucocorticoids, stress reaction, mechanisms.

Стресс приводит к возникновению множества заболеваний и является одной из основных причин нетрудоспособности во всем мире. В частности, по данным Global Organization for Stress, стрессовые состояния испытывают 75% взрослых жителей Америки, 86% – Китая, 91% – Австралии. С каждым годом уровень стресса увеличивается.

Согласно классической концепции стресса Г. Селье, в развитии общего адаптационного синдрома важная роль принадлежит глюкокортикоидам (ГК), секреция которых стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Имеющиеся сообщения о значении ГК при стрессе зачастую противоречивы и не дают целостного представления о роли глюкокортикоидной функции в стресс-реакции.

Цель – проанализировать значение глюкокортикоидов в организации реакции организма на стресс, для чего изучить, с одной стороны, изменение глюкокортикоидной функции при действии экстремальных раздражителей, с другой, влияние введения экзогенных аналогов указанных гормонов на параметры стресс-реакции.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, монографиях, а также представленных на интернет-ресурсах.

Влияние стресса на глюкокортикоидную функцию

Установлено, что в условиях стресса глюкокортикоидная функция изменяется на разных уровнях:

1) на уровне биосинтеза и секреции ГК надпочечниками:

– иммобилизационный стресс (уплотненная посадка кроликов (0,05 м² на голову) в сочетании с перегреванием (33,0±2,5°C) в течение 14 сут) – атрофия коры надпочечников за счёт уменьшения ширины сетчатой и пучковой зон в 1,49 и 1,72 раза, при этом ширина клубочковой зоны увеличивалась в 1,24 раза. Ультраструктурные изменения, отражающие усиление стероидогенеза (уменьшение количества липидных капель и их объёмного отношения к митохондриям, деструкция последних), были наиболее выражены в пучковой зоне [1];

– введение крысам растворов с помощью зонда – увеличение активности 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы I в надпочечниках, приводящее к стимуляции синтеза ГК [2].

2) на уровне транспорта ГК:

– принудительное плавание крыс (15 мин, 25°C) – быстрое и значительное повышение уровня кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и связывающей способности крови за счёт высвобождения белков из печени. Рост уровня КСГ в крови (начиная с 5 мин, до максимума через 30 мин, сохранение повышенным в течение 2 ч, возвращение к исходному уровню к окончанию 8 часа) сдерживает увеличение концентрации свободного кортикостерона (в течение приблизительно 20 мин). После иммобилизации (30 мин) уровень КСГ возрастал менее значительно и только через 30 мин. После «стресса новизны обстановки» концентрация КСГ не изменялась. Следовательно, рост содержания КСГ при стрессе является специфическим для умеренных и сильных стрессоров (плавание, иммобилизация) [3];

– психосоциальный стресс (Trier Social Stress Test) – сывороточная концентрация КСГ у женщин отрицательно коррелировала с содержанием АКТГ в крови и кортизола в слюне и положительно – с сывороточным уровнем кортизола. У мужчин наблюдалась положительная корреляция между концентрацией КСГ, с одной стороны, и содержанием АКТГ и кортизола в крови, с другой [4];

– острый стресс (эфирная анестезия), плавание, голодание (в течение 2 дней), плавание после 2-дневного голодания, голодание в сочетании с воздействием холода (нахождение в холодной комнате (t 4°C) в течение 1 дня) – снижение сывороточного уровня КСГ у самок крыс. Плавание в ледяной воде и воздействие холода в указанном режиме не влияли на его концентрацию, лишение воды в течение 2 дней – повышало ее. У самцов сывороточное содержание КСГ падало только после голодания – изолированного и комбинированного с воздействием холода [5].

3) на уровне взаимодействия ГК с рецепторами в органах-мишенях:

– пренатальный стресс (иммобилизация самок крыс в пластиковых пеналах размером 20x7x6 см в течение 60 мин с 15 по 19 дни беременности) – снижение плотности глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) в зубчатой извилине гиппокампа у 90-дневных крысят. После их стрессирования

(2-часовая иммобилизация, 20-минутное вынужденное плавание и эфирный стресс до потери сознания после 15-мин перерыва после предыдущего воздействия) – плотность ГКР во всех областях гиппокампа не изменялась [6];

– хирургический стресс – при использовании региональной анестезии активность ГКР 2 типа (реализующих эффект кортизола) и ГКР 3 типа (ингибирующих эффект кортизола) и соотношение ГКР-3/ГКР-2 не изменялись как у молодых, так и у пожилых пациентов на всех этапах операции (при поступлении в операционную, во время проведения разреза, наиболее травматических моментов операции, по окончании операции на стадии ушивания раны, через 6 ч после операции). При эндотрахеальной анестезии активность ГКР 3 типа снижалась на 18% только у пожилых пациентов и только во время разреза. Активность ГКР 2 типа, напротив, повышалась на 21 и 19% во время разреза и во время наиболее травматических моментов операции, что приводило к снижению соотношения ГКР-3/ГКР-2 на 30 и 20% в этих условиях [7];

– острый иммобилизационный стресс (помещение крыс на 10 мин в металлические цилиндры длиной 16 см и диаметром 4,5 см с достаточным количеством отверстий для вентиляции) – снижение уровня ГКР в префронтальной коре головного мозга и гиппокампе на 60 и 31% через 1 ч после стресса, на 22 и 10% через 3 ч. Хронический стресс (аналогичные воздействия по 10 мин дважды в день): после 3 дней – повышение содержания ГКР в префронтальной коре на 87% через 1 ч и в гиппокампе на 39 и 78% через 1 и 3 ч; после 7 дней – его снижение в гиппокампе на 40% сразу после воздействия и в префронтальной зоне на 21 и 24% через 1 и 2 ч; после 14 дней – падение уровня ГКР в префронтальной зоне на 56 и 52%, в гипоталамусе на 26 и 45% через 2 и 3 ч [8].

4) на уровне биологического действия.

Примерами ферментов, активность которых стимулируется ГК, являются тирозинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, участвующие в глюконеогенезе в печени.

– холодовой стресс (t 4°C, 30 мин) – повышение активности аланинаминотрансферазы в крови крыс на 11%; химический (введение этанола, 3,5 г/кг) – на 28%, эмоциональный (свободное плавание крыс в клетке) – на 44% [9];

– солнечно-тепловое (действие солнечного

света на крыс, помещенных в пластиковые клетки, внутри которых поддерживалась t 44–46°C) и тепловое (воздействие t 45°C) в течение 20 мин – увеличение активности тирозинаминотрансферазы в печени в 2,1 и 1,5 раза [10].

5) на уровне метаболизма и экскреции гормонов:

– физическая нагрузка (велоэргометрия в течение 3 мин с частотой 60 об/мин) – увеличение экскреции свободного кортизола с мочой на 71, 15 и 8% у хоккеистов 11, 12 и 13-летнего возраста и ее снижение на 23 и 19% у хоккеистов 14 и 15-летнего возраста. Уровень общего кортизола в моче падал только у хоккеистов 11 и 12 лет – на 21 и 19% [11];

– эмоциональный стресс (помещение мартишек в маленькой клетке размером 30×32×34 см в незнакомую комнату на 11 ч с ограничением обонятельного, слухового и визуального контакта с другими мартишками) – изолированный и в сочетании с держанием животных на руках в перчатках в течение 5 мин: значительное (на 413 и 243%) увеличение экскреции кортизола у самцов и менее существенное (на 40 и 137%) у самок [12];

– стресс новизны обстановки (помещение крыс ежедневно в течение 3 дней в клетки с разными предметами, отличающимися друг от друга по форме, запаху и материалу: пластиковый шарик, деревянный кубик, бумага) – увеличение содержания метаболитов кортикостероидов в кале самок и, особенно, самцов через 72 ч после воздействия. Последующий стресс (через 2 недели – воздействие запаха хищника (постельные принадлежности, загрязненные мочой котом) в течение 15 мин) вызывал более выраженные сдвиги [13].

Следствием влияния стресса на глюкокортикоидную функцию является изменение концентрации ГК в крови, обнаруженное при следующих видах воздействий:

– психоэмоциональный (принудительное плавание крыс в емкости с высокими бортами) и физический (плавание с грузом, составляющим 7,5% от массы тела животного) стрессы в течение 8 недель, начиная с 5 мин воздействия, прибавляя по 5 мин каждую неделю – повышение сыровоточного уровня кортикостероидов в 4 и 3,6 раза [14];

– эмоционально-физический стресс (плавание крыс в холодной воде (1–4°C) в течение 2 мин) – увеличение содержания кортикостерона в плазме крови в 5,93 раза через 30 мин после воздействия [15];

– кратковременный (воздействие шума (120 децибел) на поросят в течение 2 дней) и долговременный (аналогичное воздействие в течение 20 дней) стресс – повышение сывороточной концентрации кортикостероидов через 24, 48, 72 ч в 1,34 и 1,32 раза, 1,5 и 1,67 раза, 1,57 и 1,8 раза; через 30, 60 и 90 суток – в 1,21 и 1,82 раза, 1,14 и 1,66 раза, 1,07 и 1,48 раза [16];

– принудительное плавание крыс (15 мин, 25°C) и стресс новизны обстановки (30 мин) – увеличение уровня свободных фракций кортикостероидов в крови и гипоталамусе крыс. Максимальный рост наблюдался после первого воздействия – в 21,2 раза через 55 мин в крови и в 24,3 раза через 49 мин в гипоталамусе. После второго стресса повышение составило 7,7 раза через 27 мин в крови и 8,7 раза через 25 мин в гипоталамусе [3];

– иммобилизационный стресс (помещение самок крыс на 60 мин с 15 по 19 дни беременности в пластиковые пеналы) – возрастание уровня кортикостероидов в крови в 2,4 раза, количества кортиколиберин-позитивных клеток в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в 1,7 раза у 90-дневных крысят. После их стрессирования (2 ч иммобилизация, 20 мин вынужденного плавания и эфирный стресс до потери сознания через 15 мин после последнего стресса) – снижение сывороточной концентрации кортикостерона (на 12 и 38%) и числа кортиколиберин-позитивных клеток в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (в 4,6 и 7,5 раза) через 10 и 30 дней [6];

– хирургический стресс – увеличение уровня кортизола в крови молодых пациентов на 35 и 33% и на 34 и 55%, пожилых пациентов – на 59 и 63% и на 59 и 60% во время проведения разреза и в наиболее травматические моменты операции после эндотрахеальной и региональной анестезии соответственно, а также на 43% у пожилых пациентов во время сшивания раны под эндотрахеальной анестезией [7].

Следовательно, воздействие стрессоров различной природы изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях. Эффект зависит от возраста и пола. В результате происходит сдвиг концентрации ГК в крови.

Влияние глюкокортикоидов на интенсивность стресс-реакции

Другим доказательством участия ГК в организации стресс-реакции служит их влияние на напряженность общего адаптационного синдрома.

Установлено, что в умеренных количествах ГК оказывают стресс-протекторное действие, тогда как в избыточных, напротив, повреждающее.

Согласно исследованиям J. Hodges, J. Vernikos [17], к малым, близким к физиологическим, дозам ГК относят дозу 0,1 мг/крысу (в виде суспензии 17-гидроксикортикостерона подкожно в течение 30 дней), не вызывающую изменения массы тела животных и гипофиза и предотвращавшую увеличение содержания АКТГ в гипофизе и крови адреналэктомизированных животных. По данным С. Nadal [18], введение 0,25 и 0,05 мг/кг гидрокортизона гемисукцината (внутрибрюшинно) повышает процент меченых 3Н-тимидином ядер клеток печени у крыс (возраст 8-12 дней, масса 17-23 г) в S-фазу клеточного цикла через 2-6 часов после подкожного введения раствора казеина, вызывающего острое воспаление, и не оказывает ингибирующего эффекта на пролиферацию гепатоцитов во все периоды клеточного цикла в отличие от более высоких доз гормона (25, 6,25, 1,25 мг/кг). Однако, по данным J. Morisset, L. Jolicœur [19], последняя доза (1,25 мг/кг гидрокортизона ацетата подкожно) не приводила к изменению массы тела и поджелудочной железы, содержания белка.

Установлено, что малые дозы ГК снижают напряженность общего адаптационного синдрома. Так, дексаметазон (0,5 мг per os перед исследованием) ограничивает изменение концентрации АКТГ, кортизола и инсулина в сыворотке крови волонтеров, вызванное стрессовой ситуацией (установка интравазального катетера) [20].

Однако и умеренные количества ГК оказывают адаптивное действие при стрессе:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно с 1 по 5 день жизни в дозе 1 мг / 100 г) – отсутствие подъема уровня кортикостерона в крови 1-месячных крыс-самцов при таких типах стрессорных воздействий, как кратковременное электрокожное раздражение (клетка 20×20×13 см с токопроводящим полом, на который подавался электрический ток (0,5 мА, 50 Гц) 15 раз с максимальной длительностью 15 сек) и, особенно, «новизна обстановки» (помещение крыс на несколько мин в незнакомую обстановку). Эффект зависел от возраста, поскольку у 2-месячных самцов при 15-мин электрокожном раздражении наблюдалось значительное увеличение сывороточной концентрации кортикостерона. Введение гидрокортизона самкам во время беременности (с 14 по 17 день в дозе 2,5 мг/100 г веса) не изменяло

выраженность стрессорного ответа, однако стимулировало его угасание, о чем свидетельствовал сниженный уровень кортикостерона в крови уже через 1 ч после 1 ч иммобилизации потомства (в пластиковых пеналах размером 20х7х6 см) в условиях повышенной освещенности (лампа 100 Вт, расположенная на высоте 150 см), при этом рецепторное связывание кортикостерона в гиппокампе увеличивалось [21];

– гидрокортизон (внутримышечно 12,5 мг / 100 г перед физической нагрузкой – бег крыс в тредбане со скоростью 8 м/мин в течение 4 ч) – минимизация гиперкоагуляции (агрегации тромбоцитов, активации конечной стадии свертывания крови), повышение уровня протеина С – одного из физиологических ингибиторов свертывания, который расщепляет и инактивирует факторы свертывания VIIIa и Va. Вследствие угнетения процесса свертывания крови косвенно активируется фибринолиз [22];

– гидрокортизон (внутривенно 100 мг перед анестезией с последующей непрерывной инфузией 10 мг/ч в течение 24 ч после сердечно-легочного шунтирования, затем 5 мг/ч в течение суток, трижды по 20 мг и 10 мг во время послеоперационного периода) – сокращение продолжительности нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии, снижение выраженности симптомов стресса (нарушений сна, ночных кошмаров, депрессии, гиперактивности, абстиненции, раздражительности, изменений настроения, страха), улучшение общего состояния и увеличение продолжительности жизни [23];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 3 мг/кг в течение 5 дней, 1,5 мг/кг на 6 день и 0,75 мг/кг на 7 день) – уменьшение смертности крыс на 30%, улучшение неврологического статуса и функции сердечно-сосудистой системы, уменьшение апоптоза в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при боковой перкуссионной травме, вызванной давлением 3,2-3,5 атмосферы в течение 21-23 мс, создаваемым жидкостно-ударным устройством, через 24 ч после краниотомии (4,0х4,0 мм). Введение метилпреднизолона в малых дозах (внутрибрюшинно 1 мг/кг в течение 5 дней, 0,5 мг/кг на 6 день и 0,25 мг/кг на 7 день) подобного эффекта не оказывало [24];

– кортикостерон или гидрокортизон (внутрибрюшинно однократно в дозах 25, 50, 100 мг/кг), а также дексаметазон (таким же способом однократно в дозе 0,1, 1 и 10 мг/кг) за 1 ч до инъекции индометацина – гастропротективный

эффект, заключавшийся в ограничении площади эрозий слизистой оболочки желудка крыс. Эффект зависел от продолжительности воздействия ГК (кортикостерон в дозе 100 мг/кг, гидрокортизон в дозе 50 мг/кг), поскольку при введении за 24 ч до ulcerогенного воздействия исчезал, а не трансформировался в проульцерогенный, как после применения дексаметазона (1 мг/кг) [25].

Следовательно, малые и умеренные дозы ГК оказывают стресс-протекторный эффект.

Механизмы участия ГК в стресс-реакции организма

1. Влияние на активность центрального звена антистресс-системы организма, представляющего собой систему тормозных медиаторов (γ-аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные и другие пептиды), которые, взаимодействуя с центральными стресс-реализующими системами, модулируют их активность [26]:

– постстрессорное изменение концентрации кортизола в крови пациентов после острого физического (введение катетера в лучевую артерию) и психологического (Trier Social Stress Test) стрессов положительно коррелировало со связыванием лиганда [¹¹C]WAY-100635 с 1A рецептором серотонина во многих корковых и подкорковых областях головного мозга. В покое корреляция, напротив, была отрицательной [27];

– острый акустический стресс (звуковые импульсы 110 дБ продолжительностью 2 сек, которые воспроизводились случайным образом каждую минуту в течение 1 ч) – повышение активности триптофангидроксилазы (фермент, участвующий в синтезе серотонина) в коре больших полушарий и среднем мозге крыс. Звуковое воздействие в течение 3 дней – стабильное увеличение активности указанного фермента, которое сохранялось и через 24 ч после прекращения стресса. Адреналэктомия устраняла рост активности триптофангидроксилазы как после острого, так и после длительного стресса, но не изменяла ее базовый уровень. Дексаметазон (500 мкг/сут внутрибрюшинно в течение 3 дней или 5 дней, начиная с 3-го дня после адреналэктомии) – восстановление роста активности фермента как после острого, так и после 3-дневного стресса, при этом дексаметазон сам по себе не изменял ее ни у крыс с адреналэктомией, ни у крыс с ложной адреналэктомией. Т.е. дексаметазон определяет возможность увеличения активности

триптофангидроксилазы в ответ на острый или длительный акустический стресс [28].

2. Регуляция активности ферментов обмена нейропептидов:

– стресс (внутрибрюшинная инъекция крысам 0,9% раствора NaCl в дозе 2 мл/кг) – возрастание активности ферментов обмена нейропептидов: карбоксипептидазы Н (экзопептидаза секреторных везикул, отщепляющая остатки аргинина и лизина с С-конца пропептидов при ограниченном протеолизе высокомолекулярных предшественников) и ангиотензинпревращающего фермента в гипофизе через 0,5, 4 и 24 ч, карбоксипептидазы Н в крови (также участвует в обмене стресс-пептидов) через 4 и 24 ч после введения. Введение гидрокортизона (внутрибрюшинно 100 мг/кг) ограничивало вызываемое стрессом повышение активности карбоксипептидазы Н через 4 и 24 ч, ангиотензинпревращающего фермента через 0,5 ч, карбоксипептидазы Н через 4 и 24 ч, при этом активность карбоксипептидазы Н была ниже, чем у контрольных животных. После введения дексаметазона (внутрибрюшинно 1мг/кг) активность карбоксипептидазы Н была ниже, чем после стресса у интактных животных, во всех исследованных промежутках времени, ангиотензинпревращающего фермента – через 0,5 ч, карбоксипептидазы Н – через 4 и 24 ч. Активность карбоксипептидазы Н у животных, которым вводили дексаметазон, была ниже, чем в контроле, ангиотензинпревращающего фермента – оставалась повышенной, карбоксипептидазы Н – не отличалась от таковой в контрольной группе животных. Следовательно, гидрокортизон и дексаметазон предотвращают повышение активности карбоксипептидаз Н и N, ангиотензинпревращающего фермента, вызванное стрессом [29];

3. Влияние на синтез белков теплового шока (heat shock proteins – HSP), которые являются одними из базовых и мощных элементов клеточной системы защиты [30]:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 5,0 и 10,0 мг) – увеличение уровня мРНК HSP70 в надпочечниках мышей [31];

– дексаметазон (инкубация клеток эпителия тонкого кишечника крыс с 10^{-7} М раствором в течение 24, 48, 72 и 96 ч) – зависящее от времени экспозиции повышение экспрессии HSP72 на $18 \pm 8\%$, $48 \pm 11\%$, $83 \pm 12\%$ и 100%. Дексаметазон (внутрибрюшинно 0,2 мг/кг в течение 4 дней) – значительная стимуляция экспрессии HSP72 в слизистой оболочке кишечника крыс [32].

4. Повышение энергетического обеспечения клеток, уровень которого существенно определяет адаптационные резервы организма:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг) – возрастание концентрации глюкозы в крови мышей на 11% через 3 ч [33];

– кортикостерон и гидрокортизон (внутрибрюшинно однократно в дозах 25, 50, 100 мг/кг), дексаметазон (0,1, 1 и 10 мг/кг) – увеличение концентрации глюкозы в крови крыс через 1 ч. После 24 ч такой эффект наблюдался только после введения дексаметазона в дозе 1мг/кг и кортикостерона в дозе 100 мг/кг [25, 34];

– ГК стимулируют транскрипцию генов, кодирующих синтез АТФ-синтазы, доступность и стабильность транскриптов мРНК, а при высокой потребности в энергии – увеличивают митохондриогенез [35];

– ГК стимулируют глюконеогенез за счет ускорения синтеза предшественников этого процесса (глюконеогенных аминокислот) в скелетных мышцах и усиления высвобождения глицерина из жировой ткани, а также повышают экспрессию генов пируват карбоксилазы, фосфоенолпируват карбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, глюкозо-6-пируват карбоксилазы и глюкозо-6-фосфатазы [36];

– ГК стимулируют липолиз, повышая уровень мРНК гормоночувствительной липазы и жировой триглицеридной липазы; индуцируют фосфорилирование и подавляют синтез перилипина – белка липидных капель, который модулирует липолиз; снижают содержание мРНК фосфодиэстеразы 3В, тем самым повышая выработку цАМФ и активируя протеинкиназу А [37];

– ГК потенцируют липолитическое действие катехоламинов, повышают чувствительность адренорецепторов к ним [38].

5. Ограничение интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и протеолиза. Эти процессы в норме протекают на низком уровне в стационарном режиме [39]. При избыточной активации ПОЛ образуются продукты, которые повреждают целостность клеточных мембран [40], в том числе и лизосомальных, и вызывают увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки [41]. Активация протеиназ приводит к нарушению динамического равновесия в системе протеолитические ферменты/ингибиторы, имеющему важное значение в развитии многих видов патологических состояний [42] и усугубляющему стрессорные повреждения [43].

– гидрокортизон (5 мг/100 г за 2 ч до забоя)
– снижение содержания диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа в митохондриальной и синаптосомальной фракциях больших полушарий мозга и в митохондриальной фракции печени крыс. При длительном введении (в течение 3-х суток в дозе 2,5 мг/100 г массы), напротив, повышение уровня диеновых конъюгатов и ТБК-реагирующих соединений через 6 суток [44];

– кортизол (внутрибрюшинно 0,4 мг/кг) – снижение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах крыс на 14, 20, 24 и на 5% через 15, 30, 60 и 120 мин после введения [45];

– гидрокортизон и дексаметазон (инкубация с суспензией фибробластов кожи новорожденных крыс-самцов в концентрации 10^{-7} М, 10^{-5} М, 10^{-3} М в течение 1 ч) – дозо-зависимое снижение общей и свободной активности катепсина Д на 33 и 65% и на 37 и 59% в концентрации 10^{-5} М, на 43 и 76% и на 47 и 71% в концентрации 10^{-3} М. При использовании 10^{-7} М раствора гидрокортизона уменьшалась только общая активность катепсина Д (на 20%), дексаметазона – его свободная активность (на 29%). Гидрокортизон и дексаметазон повышали прочность связывания катепсина Д с мембранами лизосом на 59 и 51% в концентрации 10^{-3} М, как и гидрокортизон в концентрации 10^{-5} М – на 51%. Гидрокортизон и дексаметазон также снижали общую и свободную активность β -глюкозидазы на 36 и 23% и на 33 и 20% в концентрации 10^{-7} М, на 43 и 47% и на 41 и 40% в концентрации 10^{-5} М, на 50 и 63% и на 56 и 63% в концентрации 10^{-3} М, что приводило к уменьшению относительной свободной активности указанного фермента на 29 и 23% и на 44 и 37% в концентрации 10^{-5} М и 10^{-3} М соответственно. Эти результаты свидетельствуют о мембраностабилизирующем действии ГК. Указанные препараты также дозозависимо уменьшали содержание ТБК-активных соединений в фибробластах на 15% (10^{-7} М) и в 2 раза (10^{-3} М) через 30 мин инкубации, через 1 ч – на 20, 40% и в 2 раза (соответственно 10^{-7} М, 10^{-5} М, 10^{-3} М растворы). Спустя 1 ч инкубации гидрокортизона с клетками, начиная с концентрации 10^{-5} М, повышался и уровень компонентов редокс-системы глутатиона (GSH). В максимальной исследованной концентрации (10^{-3} М) содержание GSH увеличилось на 47%. При этом активность ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы также возрастала – на 15 и 40%. Аналогичное, но

менее выраженное действие на исследуемые параметры, оказывал дексаметазон [46].

Влияние введения ГК на интенсивность ПОЛ и протеолиза обнаружено и при стрессе:

– триамцинолона ацетонид (подкожно 2 мг/кг через 24 ч после стресса – фиксация крыс в клетках-пеналах) – снижение содержания диеновых конъюгатов в 1,1 раза, кетодиенов и сопряженных триенов в 1,17 раза в гептановой фракции костного мозга после 1 суток стресса и, напротив, его увеличение после 3 суток – в 1,1 раза и в 1,30 раза, как и базального и индуцированного уровня основных и нейтральных карбонилированных белков в костном мозге – в 1,76 и 1,39 раза [47], снижение прироста уровня диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных диенов в гептановой и изопропанольной фазах) в печени, почках и тимусе после четырехкратного иммобилизационного стресса по 60 минут с интервалом в 72 часа [48];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 5 мг/100 г после двух сеансов иммобилизации продолжительностью по 2,5 ч с интервалом между ними 1 сутки) – лимитирование прироста содержания ТБК-реагирующих соединений (продуктов липидных перекисей, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) в мозге и, особенно, в сердце крыс. Длительное введение гидрокортизона (в течение 5 дней), напротив, возрастание ТБК-реагирующих соединений после иммобилизационного стресса и в головном мозге, и в сердце крыс, свидетельствующее об активации ПОЛ [49];

– охлаждение ($0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) и перегревание ($35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) – повышение активности основных ингибиторов протеиназ α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови крыс на 84 и 55% через 60 мин гипотермии, α_2 -макроглобулина на 40 и 51% через 180 мин гипо- и гипертермии, α_2 -макроглобулина на 29% через 360 мин гипотермии, снижение трипсиноподобной протеолитической активности на 43 и 44% только через 360 мин после гипо- и гипертермических воздействий. Указанные изменения в системе протеиназы/ингибиторы прямо коррелировали с увеличением сыровоточного уровня кортикостерона – на 236 и 273% и на 276 и 211% через 60 и 180 мин после холодового и теплового стрессов [50].

6. Повышение двигательной активности, также имеющей значение в организации общей реакции организма на стресс:

– дексаметазон (внутрибрюшинно 0,8 мг/

кг на 14-16-е сутки беременности в течение 3 дней) – повышение двигательной активности 1,5 месячных крыс в тесте «открытое поле» на 90% и снижение уровня их тревожности [51];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно с 1 по 5 день жизни в дозе 1 мг / 100 г) – увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности, исследовательского поведения 2-месячных самцов при 15-мин электрокожном раздражении [21].

7. ГК участвуют в регуляции синаптической трансмиссии: естественно развивающееся в стрессовых ситуациях изменение пластичности синапсов опосредовано активацией ГКР и вызванных этим механизмов, приводящих к синтезу новых белков и РНК. Это указывает на то, что ответ центральной нервной системы на стресс, в частности, острый неизбежный (помещение крыс на высокую (90 см над уровнем земли) платформу 21×20 см² в середине ярко освещенной комнаты на 30 мин), требует зависимой от ГКР инициации транскрипции и трансляции [52].

8. ГК имеют значение в регуляции программ клеточной гибели. Через 12 ч после гипоксии (помещение 3-дневных крысят на 15 мин в пластиковую камеру, непрерывно заполняющуюся 100% азотом при температуре 33-35°C) дексаметазон (0,2 мг/кг) приводил к снижению проапоптотического белка Вах в стволе мозга крыс, тогда как при небольшой величине временного интервала между воздействием гипоксии и дексаметазона (через 4 ч) был обнаружен проапоптотический эффект [53].

Реализация вышеуказанных эффектов ГК связана с их геномным действием (осуществляется после проникновения комплекса гормон-рецептор в ядро, взаимодействия с ДНК полиндромным и глюкокортикоид-реагирующими элементами, приводящим к синтезу мРНК, обеспечивающей синтез регуляторных пептидов и белков), так и негеномным (наблюдается только после введения высоких доз ГК – более 30 мг в преднизолоновом эквиваленте, реализуется в течение первых секунд или минут после введения препарата). Описано четыре подкатегории негеномного действия ГК: 1) опосредуемое связыванием со стероид-селективными мембранными рецепторами; 2) цитозольное; 3) прямое физико-химическое взаимодействие с клеточной мембраной; 4) митохондриальная передача сигналов [54].

Заключение

Таким образом, стресс изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях: биосинтеза и секреции гормонов, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции. ГК оказывают защитное действие при стрессе за счет их влияния на активность центрального (тормозные медиаторы) и периферического (белки теплового шока, перекисное окисление липидов, протеолиз) звеньев антистресс-системы организма, повышения энергетического обеспечения клеток и двигательной активности.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019-2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus for 2019-2020 «To study the possibility of increasing organism's stress tolerance by stimulating the central part of antistress system and reducing the activity of stress-realizing system by means of purposeful correction of the thyroid status (experimental study)».

Литература

1. Мухаметов, А. И. Ультраструктурная реорганизация эндокриноцитов коры и медулы надпочечниковой железы кролика при индуцированном стрессе / А. И. Мухаметов // Изв. Оренбург. ГАУ. – 2015. – Т. 54, № 4. – С. 211–212.
2. Zallocchi, M. Adrenal 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase activity in response to stress / M. Zallocchi, L. Matković, M. C. Damasco // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 82, N 6. – P. 422–425.
3. Rapid release of corticosteroid-binding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress / X. Qian [et al.] // Endocrinology. – 2011 Oct. – Vol. 152, N 10. – P. 3738–3748.
4. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels / R. Kumsta [et al.] // Psychoneuroendocrinol. – 2007 Sep-Nov. – Vol. 32, N 8/10. – P. 1153–1157.
5. Tinnikov, A. A. Responses of serum corticosterone and corticosteroid-binding globulin to acute and prolonged stress in the rat / A. A. Tinnikov // Endocrine. – 1999 Oct. – Vol. 11, N 2. – P. 145–150.
6. Смоленский, И. В. Нейрогормональные аспекты фор-

- мирования постстрессорного расстройства у пренатально стрессированных самцов крыс / И. В. Смоленский // Мед. акад. журн. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 46–48.
7. Глюкокортикоидный ответ на острый стресс у пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Л. Н. Аргвиани [и др.] // Современ. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10317>. – Дата доступа: 20.01.2020.
8. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity / A. Gadek-Michalska [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2013. – Vol. 65, N 5. – P. 1163–1175.
9. Городецкая, И. В. Зависимость изменения активности аминотрансфераз и гаммаглутамилтрансферазы при стрессе от тиреоидного статуса / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Вестн. СГМА. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 14–20.
10. Атаева, Г. С. Влияние некоторых индукторов на активность тирозинтрансферазы, выделенной из ядерной фракции печени крыс / Г. С. Атаева, Х. К. Курбанов // Здравоохранение Туркменистана. – 1990. – № 12. – С. 26–28.
11. Влияние повышенных физических нагрузок на состояние коры надпочечников и половое созревание мальчиков / М. В. Шайхелисламова [и др.] // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 2. – С. 87–93.
12. Smith, T. E. Psychosocial stress and urinary cortisol excretion in marmoset monkeys (*Callithrix kuhli*) / T. E. Smith, J. A. French // Physiol. Behav. – 1997 Aug. – Vol. 62, N 2. – P. 225–232.
13. Faecal corticosterone metabolite assessment in socially housed male and female Wistar rats / C. Cinque [et al.] // Endocr. Connect. – 2018 Feb. – Vol. 7, N 2. – P. 250–257.
14. Корочкина, Е. А. Морфофункциональное состояние семенников и надпочечников крыс в условиях стресса / Е. А. Корочкина // Генетика и разведение животных. – 2014. – № 3. – С. 28–31.
15. Стресс-протективное действие лактоферрина человека / Г. М. Алешина [и др.] // Рос. физиол. журн. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 846–851.
16. Маннапова, Р. Т. Коррекция уровня гормонов надпочечников при кратковременном и длительном стрессе свиной янтарем и маточным молочком пчел / Р. Т. Маннапова, Р. А. Рапиев // Фундам. исслед. – 2013. – № 1/2. – С. 304–307.
17. Hodges, J. R. The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized / J. R. Hodges, J. Vernikos // J. Physiol. – 1960 Mar. – Vol. 150. – P. 683–693.
18. Nadal, C. Dose-related opposite effects of hydrocortisone on hepatocyte proliferation in the rat / C. Nadal // Liver. – 1995 Apr. – Vol. 15, N 2. – P. 63–69.
19. Morisset, J. Effect of hydrocortisone on pancreatic growth in rats / J. Morisset, L. Jolicœur // Am. J. Physiol. – 1980 Aug. – Vol. 239, N 2. – P. G95–G98.
20. Удут, В. В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / В. В. Удут, Г. А. Попова, Е. В. Бородулина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 528–531.
21. Роль глюкокортикоидных рецепторов мозга в изменении активности гипофиз-адренкортикальной системы и поведения пренатально стрессированных крыс / Н. Э. Ордян [и др.] // Психофармакология и биол. наркотология. – 2008. – № 1-2-2. – С. 2373.
22. Шахматов, И. И. Особенности адаптивных реакций системы гемостаза при однократной физической нагрузке на фоне введения гидрокортизона / И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, П. В. Легких // Фундам. исслед. – 2004. – № 2. – С. 105–106.
23. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study / F. Weis [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006 Feb. – Vol. 131, N 2. – P. 277–282.
24. Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats / X. Chen [et al.] // Crit. Care. – 2013 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 241.
25. Эффект дексаметазона на образование эрозий в желудке, индуцированных индометацином, зависит от продолжительности действия гормона / Т. Т. Подвигина [и др.] // Рос. физиол. журн. – 2009. – Т. 95, № 7. – С. 726–735.
26. Stress: Neurobiology, consequences and management / A. Kumar [et al.] // J. Pharm. Bioallied. Sci. – 2013 Apr. – Vol. 5, N 2. – P. 91–97.
27. Cortisol stress response and in vivo pet imaging of human brain serotonin 1A receptor binding / L. J. Steinberg [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2019 May. – Vol. 22, N 5. – P. 329–338.
28. Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment / V. B. Singh [et al.] // Brain Res. – 1990 May. – Vol. 516, N 1. – P. 66–76.
29. Вернигора, А. Н. Влияние некоторых фармакологических препаратов на активность ферментов обмена нейропептидов при стрессе / А. Н. Вернигора // Изв. Пенз. ГПУ им. В. Г. Белинского. – 2007. – № 9. – С. 55–59.
30. Dressel, R. Collaboration of heat shock protein 70 and stress-induced NKG2D ligands in the activation of NK cells against tumors / R. Dressel // Current Immunol. – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 56–63.
31. Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity / E. Kainuma [et al.] // Psychoneuroendocrinol. – 2009 Nov. – Vol. 34, N 10. – P. 1459–1468.
32. Dexamethasone protection of rat intestinal epithelial cells against oxidant injury is mediated by induction of heat shock protein 72 / S. Urayama [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998 Nov. – Vol. 102, N 10. – P. 1860–1865.
33. Залаева, А. Б. Введение гидрокортизона как метод моделирования отдельных звеньев нейроэндокринной регуляции при стрессе / А. Б. Залаева // Студенческий научный форум [Электронный ресурс] : X Междунар. студен. науч. конф. – Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018000121>. – Дата доступа: 22.01.2020.
34. Подвигина, Т. Т. Роль глюкокортикоидов в заживлении эрозий слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, у крыс / Т. Т. Подвигина, А. И. Богданов, Л. П. Филаретова // Рос. физиол. журн. – 2000. – Т. 86, № 6. – С. 720–727.
35. Scheller, K. The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative

- phosphorylation / K. Scheller, C. E. Sekeris // *Exp. Physiol.* – 2003 Jan. – Vol. 88, N 1. – P. 129–140.
36. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis / X. Zhang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019 Jan. – Vol. 9. – P. 802.
 37. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes / C. Xu [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2009 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 1161–1170.
 38. Борисова, Е. О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов / Е. О. Борисова // *Лечеб. дело*. – 2007. – № 3. – С. 17–24.
 39. Владимирова, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимирова, А. И. Арчаков. – Москва: Наука, 1972. – 252 с.
 40. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death / V. N. Pivtoraiko [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009 Mar. – Vol. 11, N 3. – P. 481–496.
 41. Сазонтова, Т. Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / Т. Г. Сазонтова, А. А. Мацкевич // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
 42. Яровая, Г. А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза / Г. А. Яровая // *Лаб. медицина*. – 2002. – № 5. – С. 39–47.
 43. Фурман, Ю. В. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии / Ю. В. Фурман, М. Ю. Смахтин // *Актуал. проблемы социал.-гуманитар. и науч.-техн. знания*. – 2017. – № 4. – С. 3–4.
 44. Влияние аналогов эстрогенов на перекисное окисление липидов в головном мозге и печени / О. В. Галкина [и др.] // *Вестн. Санкт-Петербург. у-та. Сер. 3, Биология*. – 2009. – № 1. – С. 90–94.
 45. Дерюгина, А. В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / А. В. Дерюгина, А. А. Мартусевич, Т. А. Веселова // *Изв. Уфим. науч. центра РАН*. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
 46. Исследование пролиферативной активности фибробластов кожи крыс при воздействии глюкокортикоидов и гестагенов / А. Б. Лига [и др.] // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 44–47.
 47. Влияние предварительного гипокинетического стресса на чувствительность костного мозга к гипоплазирующему действию экзогенного глюкокортикоида / В. Э. Цейликман [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 547–550.
 48. Цейликман, В. Э. Перекисное окисление липидов во внутренних органах крыс при тревожно-депрессивных расстройствах / В. Э. Цейликман, Д. А. Козочкин, А. И. Сеницкий // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Образование. Здравоохранение. Физ. культура*. – 2010. – Т. 195, № 23. – С. 47–49.
 49. Арапьян, Э. А. Влияние гидрокотизона и адреналэктомии на уровень липидной перекисидации в мозге и сердце белых крыс / Э. А. Арапьян, В. Г. Мхитарян // *Биол. журн. Армении*. – 1981. – Т. 34, № 6. – С. 599–605.
 50. Мардас, Д. К. Изменение активности ингибиторов протеиназ и концентрации кортикостерона и йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови у крыс при перегревании / Д. К. Мардас // *Новости мед.-биол. наук*. – 2004. – № 3. – С. 28–33.
 51. Влияние гипоксии или дексаметазона в различные сроки гестации на проявление условно-рефлекторного страха у взрослых крыс / Л. А. Ватаева [и др.] // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. – 2018. – Т. 54, № 6. – С. 392–398.
 52. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress / L. Xu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998 Mar. – Vol. 95, N 6. – P. 3204–3208.
 53. Меньшанов, П. Н. Координированная экспрессия про- и антиапоптозных белков в гиппокампе неонатальных крыс / П. Н. Меньшанов, В. В. Музыка, Н. Н. Дыгало // *Нейрохимия*. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 26–29.
 54. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко [и др.] // *Гены и клетки*. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 27–33.

Поступила 05.08.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Mukhametov AI. Ultrastructural reorganization of the endocrine cells of the cortex and the adrenal gland medulla rabbit in induced stress. *Izv Orenburg GAU*. 2015;54(4):211–2. (In Russ.)
2. Zallocchi M, Matković L, Damasco MC. Adrenal 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase activity in response to stress. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004 Jun;82(6):422–5. doi: 10.1139/y04-035
3. Qian X, Droste SK, Gutiérrez-Mecinas M, Collins A, Kersanté F, Reul JM, et al. Rapid release of corticosteroid-binding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress. *Endocrinology*. 2011 Oct;152(10):3738–48. doi: 10.1210/en.2011-1008.
4. Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH, Wüst S. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1153–7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.08.007
5. Tinnikov AA. Responses of serum corticosterone and corticosteroid-binding globulin to acute and prolonged stress in the rat. *Endocrine*. 1999 Oct;11(2):145–50.
6. Smolenskiy IV. Neurohormonal aspects of post-stress disorder formation in prenatal stressed male rats. *Med Akad Zhurn*. 2012;12(3):46–8. (In Russ.)
7. Argvliani LN, Zaradey II, Vashchenko VA, Bol'shakov AA, Krivtsov AN. Glucocorticoid response to acute stress in elderly patients with cardiovascular disease. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia [Elektronnyi resurs]*. 2013;(5). Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10317>. Data dostupa: 20.01.2020. (In Russ.)
8. Gadek-Michalska A, Spyra J, Rachwalska P, Tadeusz J, Bugajski J. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1163–75. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71474-9
9. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Dependence of aminotransferase and gamma-glutamyl transferase activity

- changes under stress on thyroid status. Vestn SGMA. 2013;12(4):14-20. (In Russ.)
10. Ataeva GS, Kurbanov KhK. Effect of some inductors on tyrosine transfer activity isolated from rat liver nuclear fraction. Zdravookhranenie Turkmenistana. 1990;(12):26-8. (In Russ.)
11. Shaykhelislamova MV, Sitdikov FG, Sitdikova AA, Kayumova GG. Effect of increased physical activity on adrenal cortex and puberty in boys. Fiziologiya Cheloveka. 2014;40(2):87-93. (In Russ.)
12. Smith TE, French JA. Psychosocial stress and urinary cortisol excretion in marmoset monkeys (*Callithrix kuhli*). Physiol Behav. 1997 Aug;62(2):225-32. doi: 10.1016/s0031-9384(97)00103-0
13. Cinque C, Zinni M, Zuena AR, Giuli C, Alemà SG, Catalani A, et al. Faecal corticosterone metabolite assessment in socially housed male and female Wistar rats. Endocr Connect. 2018 Feb;7(2):250-257. doi: 10.1530/EC-17-0338
14. Korochkina EA. Morphofunctional condition of rat testicles and adrenal glands under stress conditions. Genetika Razvedenie Zhivotnykh. 2014;(3):28-31. (In Russ.)
15. Aleshina GM, Yankelevich IA, Zakharova ET, Kokryakov VN. Stress-protective effect of human lactoferrin. Ros Fiziol Zhurn. 2016;102(7):846-51. (In Russ.)
16. Mannapova RT, Rapiyev RA. Correction of adrenal hormone levels in short- and long-term stress of pigs with amber and royal jelly bees. Fundam Issled. 2013;(1-2):304-7. (In Russ.)
17. Hodges JR, Vernikos J. The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized. J Physiol. 1960 Mar;150:683-93. doi: 10.1113/jphysiol.1960.sp006411
18. Nadal C. Dose-related opposite effects of hydrocortisone on hepatocyte proliferation in the rat. Liver. 1995 Apr;15(2):63-9. doi: 10.1111/j.1600-0676.1995.tb00109.x
19. Morisset J, Jolicœur L. Effect of hydrocortisone on pancreatic growth in rats. Am J Physiol. 1980 Aug;239(2):G95-8.
20. Udut VV, Popova GA, Borodulina EV. Adaptive effects of dexamethasone under stressful effects. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 2006;142(11):528-31. (In Russ.)
21. Ordyan NE, Pivina SG, Akulova VK, Galeeva AY. The role of brain glucocorticoid receptors in altering the activity of the hypophysis-adrenocortical system and the behavior of prenatal stressed rats. Psikhofarmakologiya Bol Nakrologiya. 2008;(1-2-2):2373. (In Russ.)
22. Shakhmatov II, Vdovin VM, Legkikh PV. Features of adaptive reactions of hemostasis system at single physical load on the background of hydrocortisone administration. Fundam Issled. 2004;(2):105-6. (In Russ.)
23. Weis F, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Lamm P, Schmidt M, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Feb;131(2):277-82. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.07.063
24. Chen X, Zhao Z, Chai Y, Luo L, Jiang R, Dong J, Zhang J. Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats. Crit Care. 2013 Oct;17(5):R241. doi: 10.1186/cc13067
25. Podvigina TT, Morozova OYu, Bagaeva TR, Filaretova LP. The effect of dexamethasone on stomach erosions induced by indomethacine depends on the duration of the hormone's action. Ros Fiziol Zhurn. 2009;95(7):726-35. (In Russ.)
26. Kumar A, Rinwa P, Kaur G, Machawal L. Stress: Neurobiology, consequences and management. J Pharm Bioallied Sci. 2013 Apr;5(2):91-7. doi: 10.4103/0975-7406.111818
27. Steinberg LJ, Rubin-Falcone H, Galfalvy HC, Kaufman J, Miller JM, Sublette ME, et al. Cortisol stress response and in vivo pet imaging of human brain serotonin 1A receptor binding. Int J Neuropsychopharmacol. 2019 May;22(5):329-338. doi: 10.1093/ijnp/pyz009
28. Singh VB, Corley KC, Phan TH, Boadle-Biber MC. Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment. Brain Res. 1990 May;516(1):66-76.
29. Vernigora AN. Influence of some pharmacological preparations on neuropeptide metabolic enzyme activity under stress. Izv Penz GPU im VG Belinskogo. 2007;(9):55-9. (In Russ.)
30. Dressel R. Collaboration of heat shock protein 70 and stress-induced NKG2D ligands in the activation of NK cells against tumors. Current Immunol. 2017;13(1):56-63. doi: 10.2174/1573395513666170316105859
31. Kainuma E, Watanabe M, Tomiyama-Miyaji C, Inoue M, Kuwano Y, Ren H, et al. Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity. Psychoneuroendocrinology. 2009 Nov;34(10):1459-68. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.021
32. Urayama S, Musch MW, Retsky J, Madonna MB, Straus D, Chang EB. Dexamethasone protection of rat intestinal epithelial cells against oxidant injury is mediated by induction of heat shock protein 72. J Clin Invest. 1998 Nov;102(10):1860-5.
33. Zalaeva AB. Introduction of hydrocortisone as a method of modeling individual links of neuroendocrine regulation under stress. V: Studencheskii nauchnyi forum [Elektronnyi resurs]: X Mezhdunar studen nauch konf. Rezhim dostupa: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018000121>. Data dostupa: 22.01.2020. (In Russ.)
34. Podvigina TT, Bogdanov AI, Filaretova LP. Role of glucocorticoids in the healing of stomach mucosal erosions caused by indomethacine in rats. Ros Fiziol Zhurn. 2000;86(6):720-7. (In Russ.)
35. Scheller K, Sekeris CE. The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative phosphorylation. Exp Physiol. 2003 Jan;88(1):129-40. doi: 10.1113/eph8802507
36. Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jan;9:802. doi: 10.3389/fendo.2018.00802
37. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. Mol Endocrinol. 2009 Aug;23(8):1161-70. doi: 10.1210/me.2008-0464
38. Borisova EO. Clinical pharmacology of glucocorticosteroid parenteral forms. Lecheb Delo. 2007;(3):17-24. (In Russ.)
39. Vladimirov YuA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Mowcow, RF: Nauka; 1972. 252 p.
40. Pivtoraiko VN, Stone SL, Roth KA, Shacka JJ. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death. Antioxid Redox Signal. 2009 Mar;11(3):481-96. doi: 10.1089/ARS.2008.2263

41. Sazontova TG, Matskevich AA. Tissue specificity of protective action of cytoplasmic factors on the membrane-bound system of Ca²⁺ transport in sarcoplasmic reticulum of heart and skeletal muscles. *Patol Fiziologiya i Eksperiment Terapiya*. 2000;(2):3-6. (In Russ.)
42. Yarovaya GA. Bioregulatory functions and the pathogenetic role of proteolysis. *Lab Meditsina*. 2002;(5):39-47. (In Russ.)
43. Furman YuV, Smakhtin MYu. Some proteolytic enzyme functions in normal and pathological conditions. *Aktual Problemy Sotsial-gumanitar Nauch-tekh Znanii*. 2017;(4):3-4. (In Russ.)
44. Galkina OV, Eshchenko ND, Putilina FE, Vilkova VA, Zakharova LI. Effect of estrogen analogs on lipid peroxidation in the brain and liver. *Vestn Sankt-Peterburg U-ta Ser 3 Biologiya*. 2009;(1):90-4. (In Russ.)
45. Deryugina AV, Martusevich AA, Veselova TA. Molecular and cellular mechanisms of stress-response implementation. *Izv Ufim Nauch Tsentra RAN*. 2015;(3):58-63. (In Russ.)
46. Liga AB, Ukhina TV, Rzhiznikov VM, Shimanovskiy NL. Study of proliferative activity of rat skin fibroblasts under exposure to glucocorticoids and gestagens. *Eksperim Klin Farmakologiya*. 2008;71(5):44-7. (In Russ.)
47. Tseylikman VE, Osikov MV, Strel'nikova LA, Filimonova TA, Strel'nikov IV, Tseylikman OB, i dr. Effect of preliminary hypokinetic stress on bone marrow sensitivity to hypoplastic action of exogenous glucocorticoid. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 2013;155(5):547-50. (In Russ.)
48. Tseylikman VE, Kozochkin DA, Sinitskiy AI. Lipid peroxidation in rat internal organs in case of anxiety-depressive disorders. *Vestn IuUrGU Ser Obrazovanie Zdravookhranenie Fiz Kul'tura*. 2010;195(23):47-9. (In Russ.)
49. Арапатьян ЭА, Мхитарян ВГ. Влияние гидрокортизона и адреналэктомии на уровень липидной перекисидации в мозге и сердце белых крыс. *Биол Журн Армении* Araratyan EA, Mkhitarian VG. Effect of hydrocortisone and adrenalectomy on lipid peroxidation levels in the brain and heart of white rats. *Biol Zhurn Armenii*. 1981;34(6):599-605.
50. Mardas DK. Changes in the activity of proteinase inhibitors and the concentration of corticosterone and iodine-containing thyroid hormones in the blood of rats at overheating. *Novosti Med-biol Nauk*. 2004;(3):28-33. (In Russ.)
51. Vataeva LA, Tyul'kova EI, Alekhin AN, Stratilov VA. Effect of hypoxia or dexamethasone in different gestation periods on the expression of conditioned reflex fear in adult rats. *Zhurn Evoliuts Biokhimii Fiziologii*. 2018;54(6):392-8. (In Russ.)
52. Xu L, Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar;95(6):3204-8. doi: 10.1073/pnas.95.6.3204
53. Men'shanov PN, Muzyka VV, Dygalo NN. Coordinated expression of pro- and anti-apoptosis proteins in hippocampal neonatal rats. *Neirokimiya*. 2011;28(1):26-9. (In Russ.)
54. Todosenko NM, Koroleva YuA, Khaziakhmatova OG, Yurova KA, Litvinova LS. Genome and non-genome effects of glucocorticoids. *Geny Kletki*. 2017;12(1):27-33. (In Russ.)

Submitted 05.08.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Information about authors:

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General, Physical and Colloid Chemistry. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Elena A. Gusakova.